

Title	UNC-71, a disintegrin and metalloprotease (ADAM) protein, controls anteroposterior cell migration in <i>Caenorhabditis elegans</i>
Author(s)	増田, 瞳
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59445
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【54】				
氏	名	ます 増	だ 田	ひとみ 瞳
博士の専攻分野の名称		博 士 (理学)		
学 位 記 番 号		第 2 5 2 1 6 号		
学 位 授 与 年 月 日		平成 24 年 3 月 22 日		
学 位 授 与 の 要 件		学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科生物科学専攻		
学 位 論 文 名		UNC-71, a disintegrin and metalloprotease (ADAM) protein, controls anteroposterior cell migration in <i>Caenorhabditis elegans</i> (ADAM プロテアーゼ UNC-71 は線虫の前後方向の細胞移動を制御する)		
論 文 審 査 委 員		(主査) 教 授 岡田 雅人 (副査) 教 授 西田 宏記 教 授 小倉 明彦 東北大学教授 杉本亜砂子		

論 文 内 容 の 要 旨

線虫 *Caenorhabditis elegans* の神経芽細胞である QR、QL 細胞は L1 幼虫において、前後軸上の同じ位置に左右対称に発生するものの、QR 細胞は前方、QL 細胞は後方とそれぞれ全く逆の方向に進むことが知られており、前後軸の細胞移動を研究する上での優れたモデルとなっている。このうち後方に進む QL 細胞についてはその移動を古典的 Wnt シグナルによって制御されていることが明らかにされているが、QR 細胞の前方移動については断片的な情報しかなく制御機構の全体像が明らかになっていない。

機能未知の膜タンパク質である MIG-13 は、その変異体において QR 細胞の前方移動が顕著に抑制されることから、QR 細胞の前方移動誘導に必要な分子として考えられている。一方で、発現量に依存して QR 細胞含め種々の細胞の前方移動を誘導することから、前後軸移動を普遍的に制御する重要な因子ではないかとも考えられている。しかし MIG-13 自身の役割やその他の分子との関わりは、未だほとんど明らかにされていない。そこで、本研究では MIG-13 経路に関わる分子を探索し、MIG-13 経路による細胞の前方移動のメカニズムを明らかにすることを目的に研究を行った。

まず、MIG-13 に関与する分子の探索として、*mig-13* 変異体に見られる QR 細胞の前方移動の異常を回復させるサブプレッサー変異体のスクリーニングを行った。その結果、*unc-71* 遺伝子にナンセンス変異をもつ変異体アリル、*ov10* がサブプレッサー変異体として単離された。*ov10* では *mig-13* の活性なしに QR 細胞の前方移動が誘導されており、この移動は *unc-71* の遺伝子導入で再び抑制されることから、*mig-13* に依存しない何らかの前方誘導因子が存在していること、UNC-71 が QR 細胞の前方移動に抑制的に働く因子であることが示唆された。また、*unc-71* の変異は *mig-13* 変異体における QR 細胞の前方移動を完全には回復できず、体の前方に存在し、同じく *mig-13* 変異体で前方移動が阻害される BDU ニューロンの異常も回復させないことから、*unc-71* の変異で回復できるのは体の中央領域までの移動であり、体の前方領域の細胞においては *mig-13* 依存的な前方移動を誘導する別の因子が必要となることが予想された。これらの結果より、MIG-13 の働きとしては、体の中央領域の前方移動を阻害する UNC-71 を抑制すること、体の前方領域の前方移動を誘導するガイダンス因子を誘導することの 2 つの役割があることが示唆された。

一方、*unc-71* の変異は *mig-13* 変異体だけでなく、非受容体型チロシキナーゼ Src family kinases の線

虫ホモログである*src-1*の変異体においてもQR細胞の前方移動を回復させることが示された。そのため、MIG-13とも関係があるかをMIG-13の異所的発現で前方移動が引き起こされる否かで検証したところ、*src-1*変異体ではMIG-13の異所的発現による前方移動の誘導が起きなかった。これより、細胞がMIG-13に応答するためにはSRC-1の活性が必要であることが示され、SRC-1もMIG-13、UNC-71と同じ経路で働いていることが示唆された。

MIG-13経路に関わる分子としてシグナル分子の関与を示したのはこれが初めてのことであり、本研究は今後MIG-13経路の全容を紐解く上で大きな手がかりを与えられたものと考えている。

論文審査の結果の要旨

線虫 *Caenorhabditis elegans* の神経芽細胞である QR、QL 細胞は、前後軸の細胞移動を研究する上での優れたモデルである。このうち QL 細胞の後方移動についてはその制御機構が明らかにされているが、QR 細胞の前方移動のメカニズムについては不明な点が多く残されている。本論文では、QR 細胞の前方移動誘導に必要な分子として考えられている膜タンパク質 MIG-13 に着目して、主に遺伝学的手法により、MIG-13 を介する経路による細胞の前方移動のメカニズムを明らかにすることを目的とした研究を行った。

まず、*mig-13* 変異体に見られる QR 細胞の前方移動の異常を回復させるサブレッサー変異体のスクリーニングを行い、*unc-71* 遺伝子にナンセンス変異をもつサブレッサー変異体を同定した。その変異体の解析より、MIG-13 が細胞の前方移動を阻害する UNC-71 を抑制する機能を有することを示した。また一方で、*unc-71* の変異が非受容体型チロシンキナーゼ Src family kinases の線虫ホモログである *src-1* の変異体においても QR 細胞の前方移動を回復させることを見だし、さらに、細胞が MIG-13 に応答するためには SRC-1 の活性が必要であることを示した。以上の結果より、MIG-13 が SRC-1 および UNC-71 と同じ経路で働くことによって細胞の前方移動を制御することが示唆された。本研究は、MIG-13 経路に関わる分子として UNC-71 や SRC-1 などのシグナル分子の関与を示した最初の例であり、細胞の前方移動のメカニズムの全容解明に向けて重要な知見を提供するものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。